



... per chi *Medico* non è ...

Internal and Emergency Medicine

La calcolosi biliare

M. BERLOTTI, L. CARULLI

Dipartimento di Medicina, Endocrinologia, Metabolismo e Geriatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

La colelitiasi o calcolosi biliare è una malattia estremamente frequente nel mondo occidentale.

È caratterizzata dalla presenza di formazioni solide simili a sassolini (calcoli) o a sabbia ("fango biliare") nelle vie biliari. Questo si verifica più frequentemente nella colecisti o cistifellea, un viscere cavo posto sulla superficie del fegato sotto l'arcata costale di destra, che ha la funzione di raccogliere e concentrare la bile per poi riversarla nell'intestino quando la funzione digestiva lo richiede; più raramente la comparsa di calcoli può avvenire in altre sedi dell'albero biliare. Questo fenomeno può portare alla comparsa di manifestazioni cliniche (soprattutto di tipo doloroso). Anche se al giorno d'oggi questa condizione si può guarire, in molti casi, con un intervento chirurgico relativamente semplice, la calcolosi biliare rimane una malattia con importanti implicazioni cliniche, sia per il medico che per il paziente, e con evidenti ricadute in termini di costi sanitari.

Chi sono le persone più predisposte a sviluppare calcoli biliari?

Gli studi di epidemiologia hanno tracciato un identikit abbastanza preciso delle persone più propense a sviluppare calcolosi biliare, attraverso lo studio dei fattori di rischio.

La malattia si manifesta tipicamente nell'età adulta (salvo rare eccezioni, come accenneremo più avanti), è molto (circa quattro volte) più frequente nel sesso femminile e soprattutto dopo che si sono verificate una o più gravidanze. La sua prevalenza tende ad aumentare con il passare degli anni, sino a stabilizzarsi nell'età anziana.

Nei paesi occidentali la prevalenza nella popolazione adulta si aggira fra il 10 e il 20% e la maggioranza dei soggetti interessati non sa di essere affetto da questa patologia.

Il sovrappeso o l'obesità vera e propria rappresentano un importante fattore di rischio come anche, abbastanza curiosamente, un calo troppo drastico del peso corporeo.

Altri fattori, che definiamo di tipo "metabolico" al pari dell'obesità, sono associati in modo significativo a tale malattia: fra questi, ad esempio, valori alti di trigliceridi, valori bassi del colesterolo-HDL (il cosiddetto colesterolo "buono") e il diabete mellito, come pure la presenza di valori elevati di glicemia senza diabete vero e proprio. Questa associazione di fattori metabolici spesso configura il quadro denominato "sindrome metabolica", una condizione di estremo interesse per il medico a causa della sua elevata prevalenza nelle popolazioni industrializzate e dell'importante rischio associato di sviluppare malattie cardiovascolari.

La Tabella 1 riassume i principali fattori che predispongono alla formazione di calcoli biliari.

Come si formano i calcoli biliari?

I calcoli si formano da concrezioni o aggregati di componenti normalmente presenti nella bile. Si possono dividere in due grandi categorie: i calcoli formati prevalentemente da colesterolo, che rappresentano circa l'80% del totale, e i calcoli cosiddetti "pigmentari", così definiti in quanto costituiti da pigmenti, derivati dalla bilirubina, che rappresentano il restante 20%.

Calcoli colesterinici

Il colesterolo è una sostanza relativamente poco solubile nell'acqua e nelle soluzioni acquose quali la bile. Per poter essere trasportato nella bile,

Tabella 1. Fattori predisponenti la formazione di calcoli biliari. Mod. da [1]

Calcoli di colesterolo	Fattori genetici Obesità e dieta ipercalorica Calo ponderale drastico Ormoni sessuali femminili Invecchiamento Ipomotilità della colecisti Terapia con fibrati Diminuita secrezione di acidi biliari Diminuita secrezione di fosfolipidi
Calcoli pigmentari	Fattori demografici e genetici Emolisi cronica Cirrosi alcolica Anemia perniciosa Fibrosi cistica Infezioni o infestazioni delle vie biliari Età avanzata Malattie dell'ileo

richiede la presenza di aggregati molecolari, chiamati vescicole o micelle a seconda delle loro caratteristiche strutturali; queste particelle contengono delle altre componenti della bile: gli acidi biliari, che si formano nel fegato proprio grazie alla degradazione di colesterolo, e i fosfolipidi, sostanze con caratteristiche simili ai lipidi delle membrane cellulari.

Se il colesterolo è presente in eccesso rispetto ai fosfolipidi e agli acidi biliari, queste particelle, non più stabili, possono precipitare sotto forma di cristalli. Ciò crea il primo nucleo per la formazione di sabbia biliare e, successivamente, dei calcoli veri e propri.

La Figura 1 rappresenta in modo schematico tale catena di eventi.

I meccanismi responsabili della formazione di bile ricca in colesterolo (definita bile "litogena") sono parecchi. Uno dei più importanti è certamente rappresentato dall'aumento dell'eliminazione di colesterolo nella bile; questo fenomeno si può verificare in corso di sovrappeso o obesità o, più in generale, se si assume una dieta troppo ricca di calorie. Anche l'assunzione di alcuni farmaci che riducono la degradazione di colesterolo nel fegato, come i fibrati, può favorire la comparsa di una bile troppo ricca di colesterolo e quindi la formazione di calcoli. Inoltre, le stesse caratteristiche chimiche degli acidi biliari che veicolano il colesterolo nella bile possono influenzare la secrezione biliare di colesterolo.

In ogni caso, fattori di tipo genetico giocano sicuramente un ruolo di primo piano, anche se i meccanismi più fini, a livello molecolare, con cui questi fattori agiscono non sono ancora completamente definiti. È comunque molto probabile che questa predisposizione sia mediata, in modo diretto o indiretto, da un'alterata espressione e funzione di specifiche proteine di trasporto, presenti su quella porzione di membrana della cellula epatica che è rivolta verso il tratto biliare.

Un eccesso relativo di colesterolo nella bile si può verificare anche in caso di ridotta escrezione nella bile delle altre principali componenti: i fosfolipidi e gli acidi biliari.

Una prova diretta di questo meccanismo è data da alcune forme di colestasi ereditaria, caratterizzate da una diminuita eliminazione con la bile di acidi biliari o fosfolipidi. Queste condizioni possono associarsi a disturbi molto severi, in relazione alla stasi biliare, già nelle prime settimane di vita; nelle loro varianti più benigne si accompagnano, nell'età adolescenziale o adulta, a un'aumentata comparsa di calcoli biliari.

Studi recenti che si sono avvalsi dell'aiuto della biologia molecolare, anche da parte del gruppo di ricerca degli Autori di questo lavoro, hanno dimostrato, in via preliminare, un'aumentata espressione nel fegato delle proteine che trasportano il colesterolo nella bile, con una ridotta espressione, d'altro canto, del trasportatore degli acidi biliari. Questi fenomeni potrebbero interagire in modo sinergico per determinare un aumento del contenuto in colesterolo nella bile.

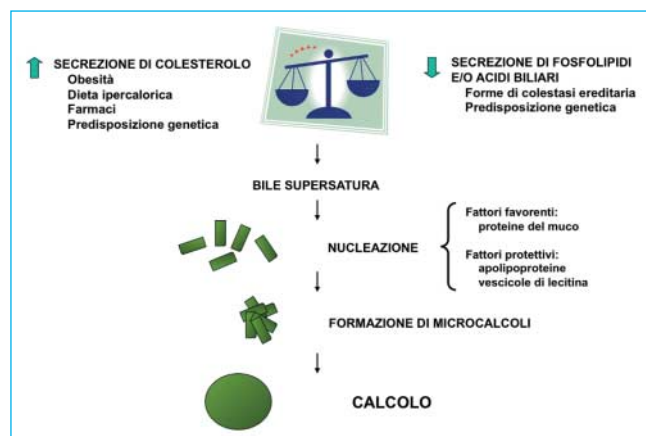


Fig. 1. Schema che illustra i fattori predisponenti la presenza di bile supersatura e la catena di eventi che conduce alla formazione dei calcoli di colesterolo

Va sottolineato il fatto che la aumentata concentrazione, in termini assoluti o relativi, di colesterolo (che viene chiamata "supersaturazione" biliare) è un evento quasi sempre indispensabile per la formazione di calcoli colesterinici, ma non sufficiente. Il più delle volte devono coesistere fattori di altra natura, che sono prevalentemente di due ordini: uno legato a un'alterata mobilità dell'albero biliare, della colecisti in particolare, con una situazione di stasi meccanica che favorisce il ristagno delle componenti della bile; un secondo aspetto, rappresentato dalla presenza di altri fattori nella bile (particolari classi di proteine, muco) che favoriscono la nucleazione del colesterolo e la precipitazione degli aggregati. Quest'ultima componente può riflettere una condizione di infiammazione a livello della mucosa delle vie biliari.

Calcoli pigmentari

I calcoli pigmentari sono costituiti prevalentemente da sali di bilirubina, un pigmento normalmente presente nella bile che conferisce alla bile stessa la classica colorazione giallo-verdastra e che deriva dalla degradazione dell'emoglobina dei globuli rossi.

La formazione di questi calcoli è favorita dalla presenza nella bile di quantità elevate di bilirubina, come si può verificare negli stati emolitici cronici, vale a dire le condizioni in cui si verifica un'eccessiva distruzione di globuli rossi. Inoltre la formazione di questo tipo di calcoli, particolarmente frequente nelle popolazioni asiatiche, è spesso associata a infezioni delle vie biliari.

Che tipo di disturbi possono dare i calcoli biliari?

I calcoli biliari danno segno di sé, ovvero diventano "sintomatici" in termini clinici, quando causano infiammazione della mucosa delle vie biliari o quando comportano un'ostruzione meccanica delle vie biliari principali, se migrano dalla colecisti ai dotti biliari che convogliano la bile nell'intestino.

L'ostruzione dei dotti biliari a opera di un calcolo provoca un aumento della pressione e una dilatazione al suo interno. Il dolore che ne risulta è forte, di solito avvertito come una pressione o una morsa a livello della parte superiore dell'addome, sia nella parte centrale (la cosiddetta "bocca dello stomaco", epigastrio in termine medico) che nella parte destra verso il fegato (ipocondrio destro). Spesso il dolore si irradia anche dietro, verso il dorso, la scapola o la spalla di destra.

La "colica biliare", manifestazione più tipica del dolore da calcoli biliari, di solito inizia in modo abbastanza improvviso, spesso si manifesta nelle ore notturne, può essere scatenata da fattori quali l'assunzione di alimenti grassi o di quantità abbondanti di cibo e perdura tipicamente per un periodo variabile dai 30 minuti alle 5-6 ore.

Il dolore, a dispetto della definizione stessa di "colica", il più delle volte è continuo e non intermittente, anche se presenta delle importanti variazioni di intensità. La colica spesso si accompagna a nausea e vomito; può scomparire spontaneamente o dopo assunzione di farmaci antiinfiammatori e/o antispastici.

Una complicanza relativamente frequente della calcolosi colecistica è rappresentata dalla colecistite acuta, una infiammazione acuta della cistifellea, spesso accompagnata a infezione batterica. Questa malattia associa di solito le caratteristiche della colica biliare, come descritta in precedenza, alla comparsa di febbre e ad alterazioni abbastanza tipiche alle analisi del sangue, fra cui un aumento dei globuli bianchi (leucocitosi).

Questa malattia richiede una terapia antibiotica intensa e mirata e può rendere necessario un intervento chirurgico in tempi brevi.

In una certa percentuale di pazienti con calcolosi biliare (circa il 10–15%) si può verificare il passaggio di calcoli nella via biliare principale (coledoco). Più raramente, i calcoli possono formarsi *ex novo* nel coledoco stesso, ad esempio in malattie ereditarie della secrezione biliare oppure dopo intervento di rimozione della colecisti (colecistectomia). A differenza della colelitiasi colecistica, che nella larga maggioranza dei casi non si accompagna a disturbi clinici, la litiasi della via biliare principale spesso dà luogo a complicanze: fra queste, la possibile comparsa di coliche biliari (vedi sopra) e di un'infiammazione della parete della via biliare, che va sotto il nome di colangite. Questa malattia, nei casi a manifestazione più tipica, associa la presenza di dolore e di febbre alla comparsa di ittero, vale a dire di un colorito giallognolo della pelle e delle mucose visibili (ad esempio la sclera, la parte bianca dell'occhio), legata a rigurgito nel sangue di pigmenti biliari.

La presenza di calcoli o anche solo di sabbia a livello biliare rappresenta inoltre una condizione predisponente la comparsa di una malattia infiammatoria acuta del pancreas, la pancreatite acuta; questa malattia, che di solito si presenta con un quadro clinico abbastanza importante, con forti dolori nella parte alta dell'addome, può avere delle caratteristiche di severità importante e va riconosciuta e trattata in modo tempestivo.

Tutto sommato, comunque, l'andamento nel tempo della calcolosi biliare è di solito abbastanza silente, anche se la letteratura medica al riguardo è controversa.

Secondo alcune stime, solo una percentuale del 15–20% dei pazienti con calcolosi senza sintomi (di solito scoperta casualmente nel corso di indagine cliniche di *routine*) sviluppa complicanze di rilievo clinico nel corso degli anni.

La possibilità di comparsa di complicanze sembra essere più frequente in alcune categorie di pazienti (soggetti con diabete) e quando la malattia viene diagnosticata in età giovanile, in confronto al riscontro dopo i 60 anni di età.

Fra le complicanze più gravi va inoltre considerata la possibilità di sviluppare un tumore maligno della colecisti, anche se tale evenienza è fortunatamente poco frequente.

Alla luce di quanto esposto, si capisce come l'eventuale decisione di ricorrere a un intervento chirurgico di rimozione della colecisti affetta da calcolosi vada valutata attentamente caso per caso, considerando i vari aspetti inerenti.

Quali sono gli esami utili per confermare la presenza di calcoli biliari?

Solitamente le analisi del sangue non forniscono elementi di rilievo per fare diagnosi di colelitiasi.

Le indagini radiologiche "tradizionali" avevano un ruolo importante soprattutto negli anni passati; fino ad alcuni anni fa si usava eseguire la colecistografia con mezzo di contrasto somministrato per bocca, un esame che consentiva di visualizzare molto bene la colecisti con il suo contenuto; ora questo esame è divenuto obsoleto. A volte una radiografia del-

l'addome senza mezzo di contrasto può rivelarsi utile per confermare o escludere la presenza di calcificazioni nei calcoli (presente in una minoranza dei calcoli di colesterolo e in circa la metà dei calcoli pigmentari).

L'indagine diagnostica oggi più utilizzata è sicuramente l'ecografia delle vie biliari. Questo esame utilizza gli ultrasuoni a scopo diagnostico, è ottimamente tollerato ed è virtualmente privo di rischi per il paziente, non utilizzando radiazioni né mezzi di contrasto. È un'indagine rapida e accurata, consente di evidenziare calcoli anche di pochi millimetri e ha il vantaggio di consentire anche la valutazione, oltre che della colecisti e delle vie biliari, degli altri organi addominali (fegato, pancreas, milza, reni). Inoltre, permette anche di esaminare alcuni aspetti funzionali della meccanica biliare (ad esempio, contrattilità e velocità di svuotamento della colecisti).

La Figura 2 mostra un esempio di quadro ecografico tipico per calcolosi biliare. Essendo un esame ben tollerato e per nulla invasivo può evidentemente essere ripetuto nel tempo senza problemi.

Fra le limitazioni di ordine tecnico dell'ecografia delle vie biliari vale la pena segnalare che le immagini possono essere poco attendibili in certe condizioni, per esempio in pazienti obesi o con importante meteorismo addominale; queste limitazioni riguardano in particolare l'esame degli organi solidi dell'addome, il fegato e soprattutto il pancreas.

Fra le altre indagini diagnostiche merita di essere citata la tomografia computerizzata (TC), che fornisce immagini molto chiare degli organi addominali. Pur non essendo un'indagine di prima scelta per uno studio specifico del tratto biliare, può fornire informazioni importanti sulla morfologia del pancreas che, come si è accennato, può essere indirettamente interessato, anche in modo importante, dalla presenza di calcoli o sabbia biliare.

Questo esame, certamente più complesso dell'ecografia, presenta gli inconvenienti dell'esposizione a radiazioni e della necessità di somministrare mezzo di contrasto, che in alcuni pazienti può essere mal tollerato. Anche la risonanza magnetica (RM) può avere un ruolo diagnostico, soprattutto per la visualizzazione delle vie biliari. Questa indagine non comporta esposizione a radiazioni né a mezzi di contrasto contenenti iodio; rimane tuttavia, anche per la sua complessità e per i tempi lunghi di esecuzione, un'indagine di secondo livello.

Giova anche ricordare una manovra radiologica ed endoscopica allo stesso tempo, la colangio-pancreatografia endoscopica retrograda



Fig. 2. Quadro ecografico tipico di calcolosi colecistica. È presente, nel lume del viscere, una formazione iperecogena di circa 2 cm di diametro, riferibile a calcolo. È inoltre evidente una traccia ipoecogena che parte dal calcolo stesso (contrassegnata dalla freccia), denominata "cono d'ombra", legata ad assenza di ritorno dell'onda ultrasonora a valle del calcolo; ciò rappresenta un frequente aspetto morfologico associato

(ERCP). Questo esame si esegue per via endoscopica, in modo abbastanza simile a quanto si verifica per una gastroscopia normale, arrivando a incannulare con un tubicino di materiale sintetico lo sbocco nel duodeno della via biliare. Questo esame permette, attraverso l'iniezione diretta di mezzo di contrasto nella via biliare, di documentare l'eventuale presenza di calcoli, soprattutto se presenti nel coledoco, in modo molto accurato. Inoltre, è possibile, in corso dello stesso esame, procedere a manovre interventistiche, come ad esempio l'asportazione dei calcoli dal coledoco mediante sonde apposite.

È evidentemente un esame invasivo, a cui si fa ricorso in condizioni cliniche estremamente mirate.

Citiamo infine, quale esame relativamente nuovo il cui impiego sta diventando sempre più ampio negli ultimi anni, l'eco-endoscopia: questa indagine permette, attraverso l'uso di un ecografo posizionato direttamente all'interno del tratto digerente per via endoscopica, un'indagine molto più accurata, rispetto all'ecografia standard, delle vie biliari e anche degli organi adiacenti.

Come si può curare la calcolosi biliare?

Terapia medica

Già da molti anni si utilizzano in terapia gli acidi biliari allo scopo di facilitare lo scioglimento dei calcoli. Il primo acido biliare impiegato, negli anni Settanta, è stato l'acido chenodesossicolico (CDCA) che è stato quasi completamente rimpiazzato, negli anni successivi, dall'acido ursodesossicolico (UDCA). Al momento l'UDCA è il farmaco largamente più impiegato in terapia; è inoltre in commercio, nel nostro paese, l'associazione preformata CDCA-UDCA.

Gli acidi biliari sono in grado di ridurre, attraverso vari meccanismi, i livelli di saturazione di colesterolo nella bile facilitando così lo scioglimento dei calcoli. Affinchè tali sostanze siano efficaci, però, dobbiamo trovarci di fronte a calcoli puri di colesterolo (la presenza di sali di calcio sulla superficie del calcolo ostacola notevolmente l'effetto solubilizzante) e la colecisti deve essere funzionante, cioè deve essere in grado di contrarsi adeguatamente e di concentrare a dovere la bile al suo interno.

Quando sono presenti tanti calcoli piccoli la probabilità di successo sono maggiori rispetto al caso del calcolo singolo e relativamente grosso; se il diametro del calcolo supera 1–1,5 cm, la possibilità di ottenere lo scioglimento è molto bassa.

Bisogna considerare che, anche nel paziente che presenta queste caratteristiche che potremmo definire "ottimali", la percentuale di dissoluzione completa non supera il 50–60% dopo periodi variabili da 6 mesi a due anni di terapia. È inoltre possibile, dopo lo scioglimento dei calcoli, che questi si riformino in una certa percentuale di pazienti (30–40%) negli anni successivi; in questi casi, tuttavia, la ripresa della terapia è di solito in grado di ridisciogliere i calcoli.

Citiamo, per completezza di informazione, che è stata anche utilizzata, in modo analogo a quanto si fa per i calcoli renali, la litotripsia (cioè la frammentazione) di calcoli con onde d'urto, anche se l'impiego di questa metodica, relativamente invasiva e che richiede comunque l'associazione con terapia a base di acidi biliari, è estremamente limitato nelle nostre realtà sanitarie.

Terapia chirurgica

L'avvento negli ultimi anni della chirurgia laparoscopica ha rivoluzionato la terapia della calcolosi biliare, relegando la terapia medica a un ruolo di secondo piano.

L'asportazione della colecisti in corso di laparoscopia (colecistectomia videolaparoscopica in termine tecnico) è una procedura chirurgica relativamente semplice, al giorno d'oggi sicura per l'esperienza acquisita ormai da tutti i centri che eseguono chirurgia biliare e che consente la

rimozione definitiva del problema nella maggioranza dei casi con tempi di degenza assolutamente limitati.

Bisogna comunque considerare le possibili complicanze legate all'intervento (il cui tasso di incidenza non supera il 4%) e la possibilità che alcuni pazienti presentino controindicazioni a sottoporsi a interventi chirurgici, anche se poco invasivi.

Come si è accennato in precedenza, la decisione verso questo tipo di terapia va chiaramente valutata caso per caso, in base alle caratteristiche e alle preferenze del singolo paziente; considerando che la calcolosi biliare è nella larga maggioranza dei casi asintomatica (spesso riscontrata casualmente) e con una storia naturale relativamente benigna, solitamente si riserva questo approccio solo alle forme più sintomatiche per coliche biliari e colecistiti o colangiti ricorrenti.

Terapia endoscopica

Come già accennato, la terapia endoscopica di rimozione dei calcoli mediante ERCP può essere una valida soluzione alternativa, soprattutto in presenza di calcolosi del coledoco. Tale evenienza può verificarsi dopo asportazione della colecisti.

Spesso la rimozione del calcolo o dei calcoli si accompagna all'esecuzione di una piccola incisione a livello della papilla di sbocco della via biliare in duodeno (papillo-sfinterotomia) che ha lo scopo di facilitare il deflusso della bile attraverso un orifizio che spesso è infiammato e stenotico.

Ci sono prospettive nuove di cura?

La ricerca biomedica negli ultimi anni ha fatto notevoli passi avanti sulle conoscenze dei meccanismi molecolari che regolano l'eliminazione delle varie componenti nella bile e sulle alterazioni di questi meccanismi di regolazione in corso di calcolosi. Giova ricordare che a questi studi, più abbondanti nell'animale da esperimento e ancora relativamente scarsi nell'uomo, stanno fornendo un importante contributo anche gruppi di ricerca del nostro Paese.

Purtroppo, questa messe di conoscenze sperimentali non ha ancora condotto a ricadute terapeutiche consolidate; tuttavia è plausibile pensare, in un futuro non troppo remoto, a interventi farmacologici su alcuni di questi meccanismi di regolazione, per esempio attraverso la modulazione dell'espressione e dell'attività di specifiche molecole, chiamate recettori nucleari, con lo scopo di rendere più favorevole il profilo dei lipidi contenuti nella bile.

Sono anche in corso importanti studi che chiariscono il rapporto che lega fra loro la calcolosi biliare e alcune condizioni di rischio, a cui abbiamo accennato all'inizio, fra cui la già ricordata "sindrome metabolica" e in generale le condizioni in cui l'organismo manifesta una resistenza verso l'azione dell'insulina.

In attesa che questi studi portino a sviluppi in campo farmacologico, la conclusione che se ne può trarre è che può sembrare estremamente banale nella sua semplicità è che il mantenimento di uno stile di vita corretto, attraverso il miglioramento dei fattori di rischio metabolici, può sicuramente accompagnarsi a una ridotta probabilità di sviluppare calcolosi biliare, una malattia che ha tutte le carte in regola per allinearsi alle tante "malattie del benessere" che stanno accompagnando i paesi industrializzati, e non solo, nel nuovo millennio.

Bibliografia essenziale

1. Greenberger NJ, Paumgartner G (2005) Malattie della colecisti e delle vie biliari. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS et al (eds) Harrison's Principi di Medicina Interna 16th edn. Mc Graw Hill, Milano, pp 2117–2128
2. Konikoff FM (2003) Gallstones - approach to medical management. Med Gen Med 5:8
3. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G (2006) Cholesterol gallstone disease. Lancet 368:230–239